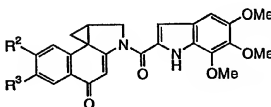




PCT

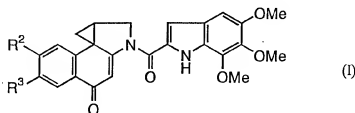
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 209/94, 405/06, 409/06, 491/056, 495/04, A61K 31/40</p>	<p>AI</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/25900</p> <p>(43) 国際公開日 1998年6月18日(18.06.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04574</p> <p>(22) 国際出願日 1997年12月12日(12.12.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/332591 1996年12月13日(13.12.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI &amp; CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP) 財団法人 乙卯研究所 (RESEARCH FOUNDATION ITSUU LABORATORY)(JP/JP) 〒158 東京都世田谷区玉川2-28-10 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 夏目允隆(NATSUME, Mitsutaka)(JP/JP) 〒194 東京都町田市原町田3-10-6 Tokyo, (JP) 宇都宮若生(UTSUNOMIYA, Iwao)(JP/JP) 〒241 神奈川県横浜市区区今宿町2289-89 Kanagawa, (JP) 村竹英昭(MURATAKE, Hideaki)(JP/JP) 〒194 東京都町田市成瀬2606-199 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 山内秀晃(YAMAUCHI, Hideaki) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: COMPOUNDS HAVING ANTITUMOR ACTIVITY</p> <p>(54)発明の名称 抗腫瘍活性を有する化合物</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds which have potent cytostatic activity and also excellent specificity for tumor cells and are represented by general formula (I), wherein one of R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> represents methyloxy and the other represents a substituted alkyloxy or an optionally substituted amino, optically active isomers thereof, pharmacologically acceptable salts thereof, or hydrates thereof.</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin-left: 20px;"> <p>( I )</p> </div> </div>		

## (57) 要約

強い細胞増殖抑制作用を有し、腫瘍細胞に対する選択性にも優れた一般式

(I) :



(式中、 $R^2$ および $R^3$ は一方がメチルオキシ、他方が置換されているアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示す)で代表される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BG	ブルガリア	GU	グアム	MR	モーリタニア	US	米国
BY	ベラルーシ	HN	ホンジュラス	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CA	カナダ	ID	インドネシア	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CC	中央アフリカ	IE	アイルランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CF	コンゴ共和国	IL	イスラエル	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴ共和国	IS	アイスランド	NO	ノルウェー		
CH	スイス	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CI	コートジボアール	JP	日本	PL	ポーランド		
CM	カメルーン	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CN	中国	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CO	コロンビア	KW	クウェート	RU	ロシア		
CR	コスタリカ	KG	キルギス	SE	スウェーデン		
CZ	チェコ	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	SI	スロベニア		
DK	デンマーク	LR	リベリア	SK	スロバキア		
EE	エストニア	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ		
ES	スペイン						

## 明細書

抗腫瘍活性を有する化合物

## 技術分野

本発明は、強い細胞増殖抑制作用を有し、腫瘍細胞に対する選択性にも優れた化合物に関する。本発明化合物は、特に医薬として有用である。

## 背景技術

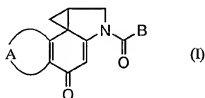
本発明化合物に関連する化合物としては、デュオカルマイシンSA（特開平2-177890）、1, 2, 9, 9a-テトラヒドロシクロプロパ[c]ベンズ[e]インドール-4-オン(CBI)誘導体(Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol.3, No.11, p:1429-1453, WO 97/12862)、置換されたCBI誘導体(J. Org. Chem., 1996, 61, p:1710-1729, WO 97/32850)、CBI誘導体（特開平6-56697）、ピロキノリン誘導体（特開平8-34786、特開平8-34787、特開平8-34789）が挙げられる。

癌の治療法としては、大きく分類して以下の3種類の 방법이挙げられる。すなわち、外科的手術法、X線による放射線治療法、および化学療法剤による薬物療法である。この3種類の方法の中で、癌患者にとって最も負担が少ないと考えられるのは薬物療法であるが、実際には強い副作用のために、患者に大きな苦痛を与えている。その原因には様々な要素があるが、最も大きな問題点として、薬物が正常細胞と癌細胞を明確に識別できない、すなわち癌細胞への選択性が低く、正常細胞にまで悪影響を与えてしまうという点が挙げられる。その解決法の一つとして、薬物を必要な組織に必要な量だけ送達する、いわゆる薬物送達の技術が挙げられる（WO 94/19376）。

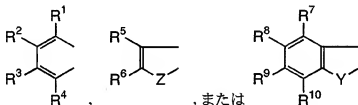
## 発明の開示

本発明者らは前記記載の化合物を含め、このような化学療法剤の問題点から、抗腫瘍活性がさらに高く、癌細胞に対しての選択性も優れた化合物、およびそれらの特性を有し、薬物担体と化学結合し得る化合物の創製に鋭意研究を行ってきた。

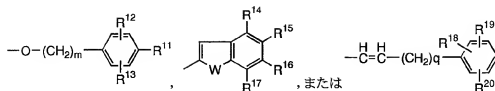
すなわち本発明は、下記一般式 (I) :



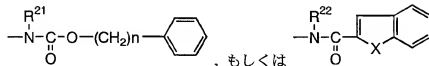
(式中、Aは、式：



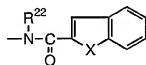
(式中、 $R^1$ および $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、または置換されていてもよいアミノを示し、 $R^2$ および $R^3$ はともに水素原子を示すか、同一または異なってヒドロキシ、ニトロ、低級アルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示すか、または $R^2$ と $R^3$ が隣接する炭素原子と一緒に酸素原子、窒素原子、あるいは硫黄原子を環内に1個以上含んでもよい5~7員環基を示し、Zは酸素原子または硫黄原子を示し、 $R^5$ および $R^6$ は同一または異なって水素原子、低級アルキル、または置換されていてもよいアルキルオキシを示し、Yは酸素原子または硫黄原子を示し、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{10}$ は、同一または異なって水素原子、低級アルキル、または置換されていてもよいアルキルオキシを示す) で表わされる基を示し、Bは式：



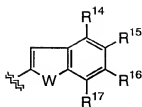
(式中、 $m$ は0～3の整数を示し、 $R^{11}$ は水素原子、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、または式：



(式中、 $n$ は0～3の整数を示し、 $R^{21}$ は水素原子または低級アルキルを示し、 $R^{22}$ は水素原子または低級アルキルを示し、 $X$ は酸素原子、硫黄原子、または-N ( $R^{23}$ ) - ( $R^{23}$ は水素原子または低級アルキルを示す)を示す)で表わされる基を示し、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、またはシアノを示し、 $W$ は酸素原子、硫黄原子、または-N ( $R^{23}$ ) - ( $R^{23}$ は前記と同意義)を示し、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{17}$ は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルキルオキシ、またはヒドロキシを示し、 $R^{16}$ は水素原子、低級アルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、または式：



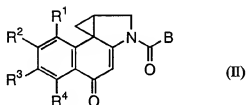
(式中、 $X$ および $R^{22}$ は前記と同意義)を示し、 $q$ は0～3の整数を示し、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $R^{20}$ は同一または異なって水素原子、低級アルキルオキシ、低級アルカノイルオキシ、ニトロまたはヒドロキシを示す)で表わされる基を示す)で表わされる化合物(ただし、 $R^2$ および $R^3$ がともに水素原子である場合、 $B$ は式：



(式中、W、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は前記と同意義)

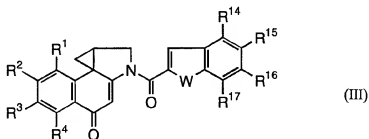
ではない)、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物に関する。

さらに詳しくは、a) 一般式 (I I) :



(式中、 $R^2$ および $R^3$ は同一または異なって、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルキル、置換されていてよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてよいアミノを示すか、または $R^2$ と $R^3$ が隣接する炭素原子と一緒に酸素原子、窒素原子、あるいは硫黄原子を環内に1個以上含んでもよい5~7員環基を示し、 $R^1$ 、 $R^4$ 、およびBは前記と同意義)で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

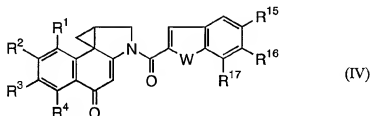
b) 一般式 (I I I) :



(式中、 $R^1$ および $R^4$ は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、 $R^2$ および $R^3$ は同一または異なってヒドロキシ、ニトロ、置換されていて

てもよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示すか、または  $R^2$  と  $R^3$  が結合して低級アルキレンジオキシを形成してもよく、 $R^{14}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、 $R^{15}$  は置換されていてもよいアルキルオキシまたは置換されていてもよいアミノを示し、Wは前記と同意義)で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物。

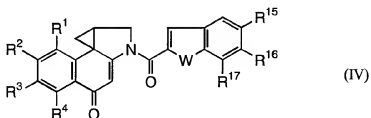
c) 一般式 (IV) :



(式中、 $R^1$  および  $R^4$  はともに水素原子、または一方が水素原子、他方が低級アルキルオキシを示し、 $R^2$  および  $R^3$  は同一または異なってヒドロキシ、ニトロ、置換されていてもよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示すか、または  $R^2$  と  $R^3$  が結合して形成したメチレンジオキシを示し、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および  $R^{17}$  は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、Wは—NH—を示す)

で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物。

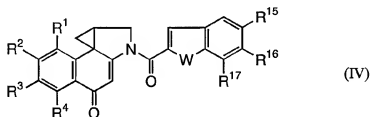
d) 一般式 (IV) :



(式中、 $R^1$  および  $R^4$  はともに水素原子、または一方が水素原子、他方が低級アルキルオキシを示し、 $R^2$  および  $R^3$  は同一または異なってヒドロキシ、置換され

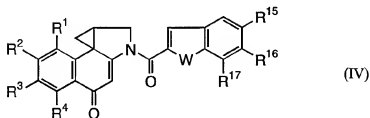
ていてもよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示すか、または  $R^2$  と  $R^3$  が結合して形成したメチレンジオキシを示し、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、W は  $-NH-$  を示す) で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

e) 一般式 (IV) :



(式中、 $R^1$  および  $R^4$  はともに水素原子、または一方が水素原子もしくは低級アルキルオキシ、他方がニトロもしくは置換されていてもよいアミノを示し、 $R^2$  および  $R^3$  は同一または異なってヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示すか、または  $R^2$  と  $R^3$  が結合して形成したメチレンジオキシを示し、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、W は  $-NH-$  を示す) で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

f) 一般式 (IV) :

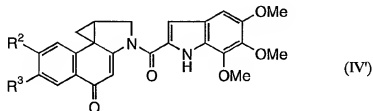


(式中、 $R^1$  および  $R^4$  はともに水素原子、または一方が水素原子、他方が低級アルキルオキシを示し、 $R^2$  および  $R^3$  は一方が低級アルキルオキシ、他方がヒドロキシ、ニトロ、置換されていてもよいアルキルオキシ、もしくは置換されていて



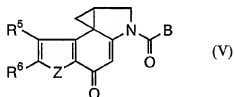
もよいアミノを示し、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、Wは $-NH-$ を示す)で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物。

g) 一般式 (IV') :



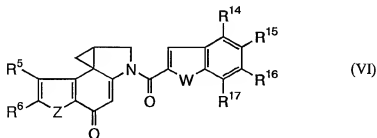
(式中、 $R^2$ および $R^3$ は一方がメチルオキシ、他方が置換されているアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示す)で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物。

h) 一般式 (V) :



(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Z$ 、および $B$ は前記と同意義)で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物。

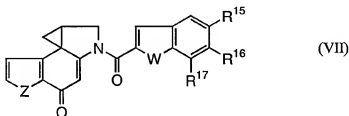
i) 一般式 (VI) :



(式中、 $R^{15}$ は置換されていてもよいアルキルオキシまたは置換されていてもよ

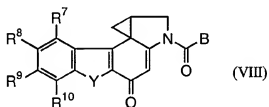
いアミノを示し、 $R^{14}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、 $W$ は $-NH-$ を示し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $Z$ は前記と同意義）で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

j) 一般式 (VII) :



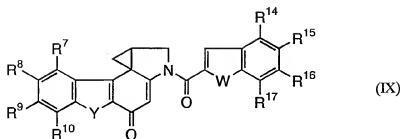
(式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキルオキシを示し、 $W$ は $-NH-$ を示し、 $Z$ は前記と同意義)で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

k) 一般式 (VIII) :



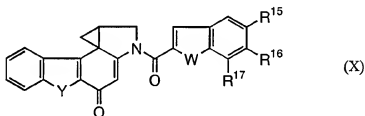
(式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $Y$ 、および $B$ は前記と同意義)で表わされる化合物、またはその光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、それらの水和物。

l) 一般式 (IX) :



(式中、 $R^{15}$ は置換されていてもよいアルキルオキシまたは置換されていてもよいアミノを示し、 $R^{14}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、 $W$ は $-NH-$ を示し、 $Y$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{10}$ は前記と同意義)で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

m) 一般式 (X) :



(式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキルオキシを示し、 $W$ は $-NH-$ を示し、 $Y$ は前記と同意義)で表わされる化合物、またはその光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

n) 上記のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

o) 上記のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する抗腫瘍剤に関する。

上記化合物はすべて抗腫瘍活性が強く、選択性が高いものであるが、上記一般式 (I V) において以下に示す化合物が特に好ましい。

(1)  $R^1$ および $R^4$ が水素原子、 $R^2$ および $R^3$ は、一方が低級アルキルオキシ、他方が置換されているアルキルオキシまたは置換されていてもよいアミノ、 $R^{15}$ 、

$R^{16}$ および $R^{17}$ が低級アルキルオキシ、Wが $-NH-$ である化合物、またはその光学活性体、もしくはそれらの薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物。

(2)  $R^1$ および $R^4$ が水素原子、 $R^2$ および $R^3$ がともに低級アルキルオキシ、 $R^{15}$ が置換されているアルキルオキシまたは置換されていてもよいアミノ、 $R^{16}$ および $R^{17}$ が水素原子または低級アルキルオキシ、Wが $-NH-$ である化合物、またはその光学活性体、もしくはそれらの薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物。

(3) シクロプロパン環がともに $\alpha$ 配置の結合で形成される光学活性体。

さらに好ましくは、上記一般式(I V)において以下に示す化合物が挙げられる。

(1')  $R^1$ および $R^4$ が水素原子、 $R^2$ および $R^3$ は、一方がメチルオキシ、他方がヒドロキシもしくはアミノで置換されているアルキルオキシ、ヒドロキシもしくはアミノで置換されているアルキルで置換されていてもよいアミノ、低級アルカノイル、 $-CO(CH_2)_pNHCOOR^{23}$ (式中、 $R^{23}$ は低級アルキル、または低級アルケニル、 $p$ は1~5の整数)、または $-CO(CH_2)_qNH_2$ (式中、 $q$ は1~5の整数)で置換されているアミノ、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ がメチルオキシ、Wが $-NH-$ である化合物、またはその光学活性体、もしくはそれらの薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物。

(2')  $R^1$ および $R^4$ が水素原子、 $R^2$ および $R^3$ がともにメチルオキシ、 $R^{15}$ がヒドロキシもしくはアミノで置換されている低級アルキルオキシで置換されているアルキルオキシまたは $-CO(CH_2)_qNH_2$ (式中、 $q$ は1~5の整数)で置換されているアミノ、 $R^{16}$ および $R^{17}$ が水素原子、Wが $-NH-$ である化合物、またはその光学活性体、もしくはそれらの薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物。

さらに好ましくは、上記一般式(I V)において、特に以下に示す化合物が挙

げられる。

(1'') R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>が水素原子、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、一方がメチルオキシ、他方がヒドロキシもしくはアミノで置換されているアルキルオキシ、アミノまたはヒドロキシで置換されている低級アルキルオキシで置換されているアルキルオキシ、またはアミノもしくはヒドロキシで置換されているアルキルおよび低級アルキルで1または2箇所置換されているアミノ、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>がメチルオキシ、Wが-NH-である化合物、またはその光学活性体、もしくはそれらの薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物。

最も好ましくは、上記一般式(IV)において、特に以下に示す化合物が挙げられる。

(1''') R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>が水素原子、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、一方がメチルオキシ、他方がヒドロキシもしくはアミノで置換されているアルキルオキシ、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>がメチルオキシ、Wが-NH-である化合物、またはその光学活性体、もしくはそれらの薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物。

本明細書中、「低級アルキル」とは、直鎖状または分枝状のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルを意味する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、ネオペンチル、s-ペンチル、t-ペンチル、n-ヘキシル、ネオヘキシル、i-ヘキシル、s-ヘキシル、およびt-ヘキシルが挙げられる。メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピルが好ましい。

本明細書中、「低級アルカノイル」とは、カルボニル基に前記「低級アルキル」が結合したアルカノイルを意味する。例えば、アセチル、n-プロパノイル、イソプロパノイル、n-ブチロイル、t-ブチロイルが挙げられる。アセチルが好ましい。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」とは、低級アルキル部分が前記「低級アルキル」である低級アルキルオキシを意味する。例えば、メチルオキシ、エチル

オキシ、*n*-プロピルオキシ、*i*-プロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、*i*-ブチルオキシ、*s*-ブチルオキシ、*t*-ブチルオキシ、*n*-ペンチルオキシ、*i*-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、*s*-ペンチルオキシ、*t*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、ネオヘキシルオキシ、*i*-ヘキシルオキシ、*s*-ヘキシルオキシ、および *t*-ヘキシルオキシが挙げられる。メチルオキシ、エチルオキシ、*n*-プロピルオキシ、*i*-プロピルオキシが好ましい。

本明細書中、「アルキルオキシ」とは、アルキル部分が直鎖状または分枝状の  $C_1 \sim C_{12}$  アルキルであるアルキルオキシを意味する。例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、*n*-プロピルオキシ、*i*-プロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、*i*-ブチルオキシ、*s*-ブチルオキシ、*t*-ブチルオキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシ、*n*-ノナニルオキシ、*n*-デカニルオキシ、*n*-ウンデカニルオキシ、*n*-ドデカニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、*n*-プロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシが挙げられる。さらに好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、*n*-プロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、*n*-ペンチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアルキルオキシ」における置換されているアルキルオキシ、および「置換されているアルキルオキシ」とは、ヒドロキシ、アミノ、フェニル、ヒドロキシ低級アルキルオキシ、アミノ低級アルキルオキシ等で置換されている前記「アルキルオキシ」を意味する。例えば、ヒドロキシエチルオキシ、ヒドロキシプロピルオキシ、ヒドロキシブチルオキシ、ヒドロキシペンチルオキシ、ヒドロキシヘキシルオキシ、ヒドロキシヘプチルオキシ、ヒドロキシオクチルオキシ、アミノエチルオキシ、アミノプロピルオキシ、アミノブチルオキシ、アミノペンチルオキシ、アミノヘキシルオキシ、アミノヘプチルオキシ、アミノオクチルオキシ、ベンジルオキシ、ヒドロキシエチルオキシエチル

オキシ、ヒドロキシエチルオキシプロピルオキシ、ヒドロキシエチルオキシブチルオキシ、ヒドロキシエチルオキシペンチルオキシ、ヒドロキシプロピルオキシエチルオキシ、ヒドロキシプロピルオキシプロピルオキシ、アミノエチルオキシエチルオキシ、アミノエチルオキシプロピルオキシ、アミノエチルオキシブチルオキシ、アミノエチルオキシペンチルオキシ、アミノプロピルオキシエチルオキシ、アミノプロピルオキシプロピルオキシ等が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシエチルオキシ、ヒドロキシプロピルオキシ、ヒドロキシブチルオキシ、ヒドロキシペンチルオキシ、アミノエチルオキシ、アミノプロピルオキシ、アミノブチルオキシ、アミノペンチルオキシ、ヒドロキシエチルオキシエチルオキシ、ヒドロキシエチルオキシプロピルオキシ、ヒドロキシプロピルオキシエチルオキシ、アミノエチルオキシエチルオキシ、アミノエチルオキシプロピルオキシ、アミノプロピルオキシエチルオキシが挙げられる。さらに好ましくは、ヒドロキシエチルオキシ、ヒドロキシプロピルオキシ、ヒドロキシブチルオキシ、ヒドロキシペンチルオキシ、アミノエチルオキシ、アミノプロピルオキシ、アミノブチルオキシ、アミノペンチルオキシ、ヒドロキシエチルオキシエチルオキシ、ヒドロキシエチルオキシプロピルオキシ、アミノエチルオキシエチルオキシ、アミノエチルオキシプロピルオキシが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」とは、窒素原子が、前記「低級アルキル」、「低級アルカノイル」、ヒドロキシもしくはアミノで置換された  $C_1 \sim C_8$  直鎖状アルキル、 $-CO(CH_2)_pNHCOOR^{2,3}$  (式中、 $R^{2,3}$  は低級アルキル、または低級アルケニル、 $p$  は 1~5 の整数)、 $-CO(CH_2)_qNH_2$  (式中、 $q$  は 1~5 の整数) 等で 1 または 2 個所置換されていてもよいアミノを意味する。例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、ヒドロキシブチルアミノ、ヒドロキシペンチルアミノ、ヒドロキシヘキシルアミノ、ヒドロキ

シヘプチルアミノ、ヒドロキシオクチルアミノ、アミノエチルアミノ、アミノプロピルアミノ、アミノブチルアミノ、アミノペンチルアミノ、アミノヘキシルアミノ、アミノヘプチルアミノ、アミノオクチルアミノ、N-メチル-N-ヒドロキシエチルアミノ、N-メチル-N-ヒドロキシプロピルアミノ、N-メチル-N-ヒドロキシブチルアミノ、アセチルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノアセチルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノプロパノイルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノブチロイルアミノ、エチルオキシカルボニルアミノアセチルアミノ、エチルオキシカルボニルアミノプロパノイルアミノ、エチルオキシカルボニルアミノブチロイルアミノ、*t*-ブチルオキシカルボニルアミノアセチルアミノ、*t*-ブチルオキシカルボニルアミノプロパノイルアミノ、*t*-ブチルオキシカルボニルアミノブチロイルアミノ、アリルオキシカルボニルアセチルアミノ、アリルオキシカルボニルプロパノイルアミノ、アリルオキシカルボニルブチロイルアミノ等が挙げられる。好ましくは、アミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、ヒドロキシブチルアミノ、ヒドロキシペンチルアミノ、アミノエチルアミノ、アミノプロピルアミノ、アミノブチルアミノ、アミノペンチルアミノ、N-メチル-N-ヒドロキシエチルアミノ、N-メチル-N-ヒドロキシプロピルアミノ、アセチルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノアセチルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノプロパノイルアミノ、エチルオキシカルボニルアミノアセチルアミノ、エチルオキシカルボニルアミノプロパノイルアミノ、*t*-ブチルオキシカルボニルアミノアセチルアミノ、*t*-ブチルオキシカルボニルアミノプロパノイルアミノ、アリルオキシカルボニルアセチルアミノ、アリルオキシカルボニルプロパノイルアミノが挙げられる。さらに好ましくは、アミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、アミノエチルアミノ、アミノプロピルアミノ、N-メチル-N-ヒドロキシエチルアミノ、N-メチル-N-ヒドロキシプロピルアミノ、アセチルアミノ、



t-ブチルオキシカルボニルアミノアセチルアミノ、t-ブチルオキシカルボニルアミノプロパノイルアミノ、アリルオキシカルボニルアセチルアミノ、アリルオキシカルボニルプロパノイルアミノが挙げられる。

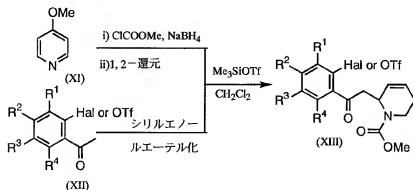
本明細書中、「隣接する炭素原子と一緒にあって酸素原子、窒素原子、あるいは硫黄原子を管内に1個以上含んでもよい5～7員環基」としては、1, 3-ジオキサラン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、イソキサゾール環、1, 4-ジオキササン環、ピペリジン環、ピペラジン環が挙げられる。1, 3-ジオキサラン環が好ましい。

本明細書中、「低級アルキレンジオキシ」とは、炭素原子数1～2個、酸素原子2個からなるアルキレンジオキシ、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を意味する。メチレンジオキシが好ましい。

本明細書中、「低級アルケニル」とは、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルケニルを意味する。例えば、ビニル、アリル等が挙げられる。好ましくはアリルが挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物は、特開平9-301975記載と同様の方法または以下に示す方法によって製造することができるが、特にこれらに限定されない。反応の障害となる置換基(アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ等)を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は前記と同意義、Halは塩素、臭素またはヨウ素を示し、OTfはトリフルオロメタンスルホニルオキシを示す)

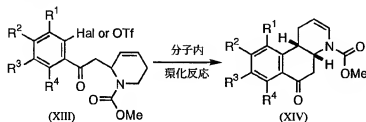
第一工程として化合物(X I I I)を合成する。4-メチルオキシピリジン(X I I)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメチルオキシエタン等の溶媒およびメタノール、エタノール等の溶媒の混合溶媒、好ましくはテトラヒドロフラン-メタノールの混合溶媒に溶解し、アルゴンまたは窒素雰囲気下、 $-80^{\circ}\text{C}$ ～室温、好ましくは $-80^{\circ}\text{C}$ ～ $-20^{\circ}\text{C}$ でクロロギ酸メチルを加え、10分～1時間、好ましくは15分～30分間攪拌する。その後水素化ホウ素ナトリウムを加え、 $-80^{\circ}\text{C}$ ～室温、好ましくは $-80^{\circ}\text{C}$ ～ $-20^{\circ}\text{C}$ で30分～1時間攪拌し、通常の後処理を行うことにより4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸メチルを得る。

4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸メチルと三塩化セリウムをメタノール、エタノール等の溶媒に溶解し、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～室温、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～氷冷下で水素化ホウ素ナトリウムを加え、10分～1時間、好ましくは10～30分間攪拌し、通常の後処理を行うことにより4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸メチルを得る。

化合物(X I I)とトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基をジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等の溶媒に溶解し、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等のシリル化剤を加え、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～室温、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～氷冷下で、30分～2時間、好ましくは1～2時間攪拌し、通常の後処理を行うことにより化合物(X I I)のシリルエノールエーテル体を得る。

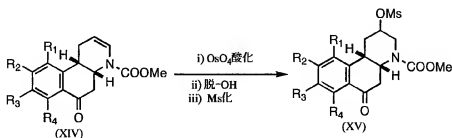
上記のようにして得られた4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸メチルと化合物(X I I)のシリルエノールエーテル体をジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等の溶媒に溶解し、

アルゴンまたは窒素雰囲気下で、 $-80^{\circ}\text{C}$ ～室温、好ましくは $-80^{\circ}\text{C}$ ～ $-50^{\circ}\text{C}$ に冷却する。トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、四塩化チタン、四塩化スズ、トリフルオロボランエーテレート等のルイス酸、好ましくはトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを加え、 $-80^{\circ}\text{C}$ ～ $-20^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-75^{\circ}\text{C}$ ～ $-45^{\circ}\text{C}$ で15分～1時間、好ましくは20～40分間攪拌し、通常の後処理を行うことにより化合物(XIII)を得る。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、Hal、OTfは前記と同意義)

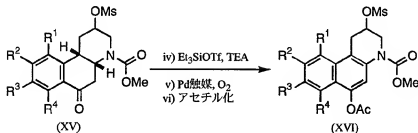
第二工程として化合物(XIV)をヘック(Heck)反応を用いて合成する。化合物(XIII)、パラジウム触媒、好ましくは酢酸パラジウムとトリ(オートリル)ホスフィンの混合物、ベンジルトリメチルアンモニウムクロライドまたはテトラブチルアンモニウムクロライド、およびトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基のアセトニトリル溶液を封管中、 $100\sim150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $100\sim110^{\circ}\text{C}$ で10～20時間、好ましくは12～16時間加熱する。放冷後、通常の後処理を行い化合物(XIV)を得る。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は前記と同意義、Msはメタンスルホニルを示す)

第三工程として化合物(XV)を合成する。まず、二重結合部分を四酸化オス

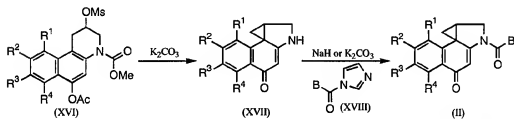
ミウム酸化またはm-クロロ過安息香酸(MCPBA)酸化により、ジオール体へと導く。四酸化オスミウム酸化法は、化合物(XIV)とトリメチルアミンオキサイドをアセトン-水の混合溶媒に溶解し、触媒量の四酸化オスミウムを加え、氷冷下〜50℃、好ましくは室温にて2〜24時間、好ましくは3〜4時間攪拌し、通常の後処理を行いジオール体を得る。次に脱-OH化を行う。得られたジオール体をジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等の溶媒に溶解し、トリエチルシランおよびトリフルオロボランエーテレートを加え、氷冷下〜50℃、好ましくは室温にて30分〜3時間、好ましくは1〜2時間攪拌し、通常の後処理を行いモノアルコール体を得る。最後に水酸基を保護する。得られたモノアルコール体をジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等の溶媒に溶解し、トリエチルアミン等の有機塩基を加えた後、-30℃〜室温、好ましくは-20℃〜氷冷下にてメタンスルホニルクロライドを加え、30分〜2時間、好ましくは1〜1.5時間攪拌する。また、モノアルコール体をピリジンに溶解し、氷冷下〜室温でメタンスルホニルクロライドを加え反応を行ってもよい。通常の後処理を行い、化合物(XV)を得る。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は前記と同意義、Msはメタンスルホニル、TEAはトリエチルアミン、Acはアセチルを示す)

第四工程として、化合物(XVI)を合成する。ここでは、パラジウム触媒を用いた酸素酸化反応により脱水素反応を行うことを鍵反応としている。まず、化合物(XVI)をジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等の溶媒に溶解し、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を加えた後、-30℃〜室温、

好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～氷冷下にてトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等のシリル化剤を加え、30分～2時間、好ましくは1～1.5時間攪拌し、通常の後処理を行ってシリルエノールエーテル体を得る。次に得られたシリルエノールエーテル体をジメチルスルホキシドに溶解し、酢酸パラジウム等の触媒を加えた後、酸素雰囲気下において氷冷下～ $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10^{\circ}\text{C}$ ～室温にて10～50時間、好ましくは10～30時間攪拌し、通常の後処理を行うことにより脱水素体を得る。得られた脱水素体をピリジンおよび無水酢酸に溶解し、氷冷下～ $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温にて1～5時間、好ましくは2～3時間攪拌し、アセチル化を行う。通常の後処理を行い、化合物(XVI)を得る。この段階で化合物(XVI)の置換基である $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ のアミノ基(ニトロ基の還元により得られる)あるいはヒドロキシ基(保護された水酸基の脱保護により得られる)を、通常行われるアルキル化反応によりアルキル化することができる。



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、Ms、Ac、およびBは前記と同意義)

第五工程として、化合物(XVII)を合成する。化合物(XVI)をメタノール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を加え、氷冷下～ $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温にて1～5時間、好ましくは1～3時間攪拌し、通常の後処理を行い化合物(XVII)を得る。

第六工程として、一般式(I)で表わされる化合物を合成する。化合物(XVII)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメチルオキシエ

タン等の溶媒とジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒との混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を加え、アルゴンまたは窒素雰囲気下、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～室温、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～氷冷下にて10分～1時間、好ましくは15分～45分間攪拌する。さらに、Bをカルボニルジイミダゾールで活性化した化合物(XV I I I)またはカルボン酸の活性化剤として通常用いられる活性化剤により活性化されたBを加え、同温度で30分～3時間、好ましくは1～3時間攪拌し、通常の後処理を行うことにより一般式(I I)で表わされる化合物を得ることができる。また、化合物(XV I I I)と化合物(XV I I I)をジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウムと室温で3～15時間反応させることにより一般式(I I)で表わされる化合物を得ることもできる。

ここで、 $R^2$ および $R^3$ の末端がヒドロキシである化合物については、光延反応を用いることにより(J. Org. Chem., 51, 1986, 4245-4249, Justus Liebig's Ann. Chem., 1986, 402-406)、ヒドロキシ体をアミノ体へと変換することができる。また、このヒドロキシ体およびアミノ体は、WO 94/19376等に記載されている、カルボキシル基を有する多糖と1～8個の同一または異なるアミノ酸を含んでなるペプチド鎖が結合している多糖誘導体と結合し得る【例えば、カルボキシメチルキチンナトリウム塩- $3'-N-(\text{Gly}-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Gly})$ - (式(I)で表わされる化合物)】。

本発明化合物は、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^{16}$ で上記薬物担体と結合し得るが、より高活性化化合物を得るためには、 $R^2$ および $R^3$ で結合することが好ましい。

「本発明化合物」という場合には、薬理学的に許容される塩、またはその水和物も包含される。例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウム等)、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等)、および有機酸(酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p

ートルエンスルホン酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

また、本発明化合物において光学活性体とはシクロプロパン環がともに $\alpha$ 配置の結合で形成される化合物、およびともに $\beta$ 配置の結合で形成される化合物を表わす。これらの化合物は、ラセミ体を適当な光学活性試薬を用いて分割することにより、また、キラルカラムを用いたクロマトグラフィーで分離精製することによりそれぞれの光学活性体を得ることができる。

本発明化合物は、強い細胞増殖抑制作用を有し、腫瘍細胞に対する選択性も優れていることから、抗腫瘍剤として使用することができる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常 $0.01 \sim 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であり、好ましくは $0.1 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ である。

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

## 実施例

### 実施例 1－第 1 工程－1

4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸メチル(1)の調製

4-メチルオキシピリジン (492 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) - メタノール (6 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下-80度でクロロ酸メチル (0.50 ml) を滴下し、15分間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム (463 mg) を加え、-80~-70度にて更に40分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出後、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル (2:1)〕に付し、ヘキサン-ベンゼンより再結晶し、無色プリズム晶の標記化合物 (1) (626 mg、収率89%) を得た。



融点: 67-68℃

赤外吸収スペクトル(KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1720, 1660, 1598.

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.56(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.88(8H, s), 4.04(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

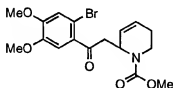
実施例1-第1工程-2

2-[2-(2-ブロモ-4,5-ジメチルオキシフェニル)-2-オキソエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸メチルエステル(2)の調製

化合物(1) (223 mg) と三塩化セリウム (530 mg) のメタノール溶液 (10 ml) に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (70 mg) を加え撹拌した。15分後、飽和塩化アンモニウム水溶液および塩化ナトリウム末を加え、10%メタノール-ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒留去して、粗アルコール体 (215 mg) を得た。一方、1-(2-ブロモ-4,5-ジメチルオキシフェニル)-エタノン (43



4 mg) とトリエチルアミン (1.0 ml) のジクロロメタン溶液 (10 ml) にトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.60 ml) を滴下し、氷冷下 1 時間半攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出後、水洗し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。この残査 (588 mg) と粗アルコール体 (215 mg) のジクロロメタン溶液 (15 ml) をアルゴン雰囲気下、 $-80^{\circ}\text{C}$  に冷却した。トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.80 ml) を加え、 $-80^{\circ}\text{C}$  から  $-75^{\circ}\text{C}$  にて 30 分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンで抽出後、水洗し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] に付し、無色油状の標記化合物 (2) (518 mg、収率 90%) を得た。



赤外吸収スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1694.

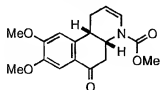
$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.57-2.47 (2H, m), 2.68-3.17 (1H, m), 3.25 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.67 (3H, s), 3.87 (6H, s), 3.97-4.32 (1H, m), 4.80-5.07 (1H, m), 5.63-5.98 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, s).

#### 実施例 1-第 2 工程

8, 9-ジメチルオキシ-6-オキソ-1, 4, 4a, 5, 6, 10b-ヘキサヒドロベンゾ [f] キノリン-4-カルボン酸メチルエステル (3) の調製

化合物 (2) (201 mg)、酢酸パラジウム (11 mg)、トリ (オートリル) ホスフィン (30 mg)、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド (93 mg) とトリエチルアミン (0.15 ml) のアセトニトリル溶液 (10 ml) を、封管中  $105^{\circ}\text{C}$  から  $110^{\circ}\text{C}$  で 14 時間攪拌した。放冷後、水を加えジクロロメタンで抽出し、水洗、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去する。残査をシリカゲル

薄層クロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル（2：1）とジクロロメタン〕に付し、無色油状の標記化合物（3）（146 mg、収率92%）を得た。



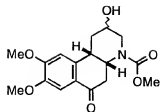
赤外吸収スペクトル(CHCl<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>) : 1700, 1668.

<sup>1</sup>H-NMR(90MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.83-2.58(2H, m), 2.58-2.96(1H, m), 2.96-3.59(1H, m), 3.78(3H, s), 3.89(3H, s), 3.93(3H, s), 4.57-5.17(2H, m), 6.67-7.07(1H, m), 6.67(1H, s), 7.50(1H, s).

#### 実施例 1-第 3 工程-1

2-ヒドロキシ-8, 9-ジメチルオキシ-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-オクタヒドロベンゾ[f]キノリン-4-カルボン酸メチルエステル（4）の調製

化合物（3）（118 mg）とトリメチルアミノオキシド（77 mg）をアセトン（6 ml）-水（0.5 ml）に溶解し、四酸化オスミウム（2 mg）を加え、室温で4時間攪拌した。飽和食塩水を加え、10%メタノール-ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。残査（135 mg）のジクロロメタン溶液（5 ml）にトリエチルシラン（0.30 ml）、次いでトリフルオロボランエーテレート（0.15 ml）を滴下し、室温で1時間半攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化ナトリウム末を加え、10%メタノール-ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。残査をシリカゲル薄層クロマトグラフィー〔ジクロロメタン-酢酸エチル（1：1）〕に付し、下層より無色油状の標記化合物（4a）（67 mg、収率54%）を、上層より無色油状の標記化合物（4b）（44 mg、収率35%）を得た。



化合物 (4 a) :

赤外吸収スペクトル( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1688, 1670(sh)

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.78(1H, ddd,  $J=12, 12, 2\text{Hz}$ ), 1.96-2.27(1H, m), 2.55(1H, dd,  $J=17, 6\text{Hz}$ ), 2.73-3.28(2H, m), 3.17(1H, br s,  $\text{D}_2\text{O}$  の添加で消失), 3.34-3.71(1H, m), 3.71(3H, s), 3.90(6H, s), 4.02-4.40(2H, m), 4.67-5.07(1H, m), 6.68(1H, s), 7.46(1H, s).

化合物 (4 b) :

赤外吸収スペクトル( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1686.

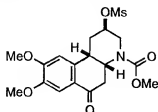
$^1\text{H-NMR}$ (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.63(1H, ddd,  $J=12, 12, 12\text{Hz}$ ), 2.07-2.38(1H, m), 2.55(1H, dd,  $J=16.5, 6\text{Hz}$ ), 2.55-3.58(4H, m,  $\text{D}_2\text{O}$  の添加で 3H, m), 3.70(3H, s), 3.70-4.08(1H, m), 3.90(3H, s), 3.94(3H, s), 4.08-4.47(1H, m), 4.57-4.98(1H, m), 6.63(1H, s), 7.48(1H, s).

#### 実施例 1 - 第 3 工程 - 2

2-メタンスルホニルオキシ-8, 9-ジメチルオキシ-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-オクタヒドロベンゾ[f]キノリン-4-カルボン酸メチルエステル (5 a) の調製

化合物 (4 a) (38 mg) とトリエチルアミン (0.10 ml) のジクロロメタン溶液 (4 ml) に氷冷下、メタンスルホニルクロリド (30  $\mu\text{l}$ ) を加え、1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出後、飽和硫酸銅水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。残査をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [ベンゼン-酢酸エチル (1:1)] に付し、無色油状の標記化合物 5 a (4

2 mg、収率 89%) を得た。



赤外吸収スペクトル( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1696.

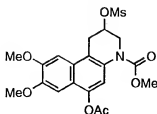
$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.94(1H, ddd,  $J=13.5, 13.5, 3\text{Hz}$ ), 2.04-2.76(1H, m), 2.76(1H, dd,  $J=16.5, 6\text{Hz}$ ), 2.89(1H, dd,  $J=16.5, 13.5\text{Hz}$ ), 2.99-3.60(2H, m), 3.16(3H, s), 3.74(3H, s), 3.90(3H, s), 3.96(3H, s), 4.51(1H, brd,  $J=15\text{Hz}$ ), 4.73-5.13(2H, m), 6.66(1H, s), 7.49(1H, s).

#### 実施例 1 - 第 4 工程

6-アセチルオキシ-2-メタンスルホニルオキシ-8, 9-ジメチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[f]キノリン-4-カルボン酸メチルエステル (6) の調製

化合物 (5a) (54 mg) とトリエチルアミン (0.30 ml) のジクロロメタン溶液 (5 ml) に氷冷下、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.20 ml) を加え、1時間半撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出後、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。乾燥残渣 (196 mg) と酢酸パラジウム (5 mg) のジメチルスルホキシド溶液 (3 ml) を酸素雰囲気下、室温で38時間撹拌した。反応後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。残渣にピリジン (0.7 ml) と無水酢酸 (0.5 ml) を加え、室温で3時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出後、1%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] に付し、無色油状の

標記化合物 (6) (36 mg、収率62%)を得た。



赤外吸収スペクトル( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1768, 1705.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.46(3H, s), 3.09(3H, s), 3.33(1H, dd,  $J=18,4\text{Hz}$ ), 3.49(1H, dd,  $J=18,6\text{Hz}$ ), 3.84(3H,s), 3.88(1H, dd,  $J=13.5,2.5\text{Hz}$ ), 3.99(3H, s), 4.01(3H, s), 4.33(1H, dd,  $J=13.5,6\text{Hz}$ ), 5.38(1H, dddd,  $J=6,6,4,2.5\text{Hz}$ ), 7.01(1H, s), 7.08(1H, s), 7.48(1H, s).

化合物(4b)についても同様に、化合物(6)へと導いた。

#### 実施例1-第5工程

6, 7-ジメチルオキシ-1, 2, 9, 9a-テトラヒドロシクロプロバ[c]ベンツ[e]インドール-4-オン(7)の調製

化合物(6)(37 mg)のメタノール溶液(6 ml)に炭酸カリウム(66 mg)を加え、アルゴン雰囲気下室温で3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液および塩化ナトリウム末を加え、10%メタノール-ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(5%メタノール-ジクロロメタン)に付し、得られた粗結晶をヘキサン-ジクロロメタンから再結晶して淡黄褐色ブリズム晶の標記化合物(7)(19 mg、収率90%、融点210℃(分解))を得た。

実施例1-第1工程~第5工程と同様にして、化合物(8)~(15)を合成した。その結果を表1~表3に示した。

#### 実施例28-第1工程

1-(2-ブロモ-4-メチルオキシ-5-ニトロフェニル)-エタノンの調製

1-(2-ブロモ-4-メチルオキシフェニル)-エタノン[J. Med. Chem., 27, 819(1984)] (459 mg) の無水酢酸溶液 (10 ml) に硝酸銅 (1.46 g) を加え、室温で14時間撹拌した。氷水と炭酸水素ナトリウム末を加え、中和した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) 後、溶媒留去した。残査をカラムクロマトグラフィー [ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] に付し、得られた粗結晶をヘキサン-ジクロロメタンから再結晶して無色ブリズム晶の標記化合物 (355 mg, 収率65%) と1-(2-ブロモ-4-メチルオキシ-3-ニトロフェニル)-エタノンをヘキサン-ジクロロメタンから再結晶して、無色ブリズム晶 (128 mg, 収率23%) として得た。

融点: 116-117℃

赤外吸収スペクトル(KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1680.

$^1\text{H NMR}$ (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.18(1H, s), 7.34(1H, s), 4.03(3H, s), 2.66(3H, s).

1-(2-ブロモ-4-メチルオキシ-3-ニトロフェニル)-エタノン

融点: 117.5-118.5℃

赤外吸収スペクトル(KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1694.

$^1\text{H NMR}$ (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.65(1H, d, J=9 Hz), 7.02(1H, d, J=9 Hz), 3.93(3H, s), 2.63(3H, s).

実施例 28-第2工程

6-アセチルオキシ-2-メタンスルホニルオキシ-9-メチルオキシ-8-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[f]キノリン-4-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例 1-第1工程~第4工程と同様の反応を行い標記化合物を得た。

融点: 199.5-200.5℃

赤外吸収スペクトル(KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1766, 1712.

$^1\text{H NMR}$ (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.37(1H, s), 7.70(1H, s), 7.17(1H, s), 5.27-5.53(1H, m), 4.41(1H, dd, J=13.5, 6 Hz), 3.97(3H, s), 3.87(3H, s), 3.73-3.97(1H, m),

3.18-3.67(2H, m), 3.10(3H, s), 2.46(3H, s).

#### 実施例 28-第3工程

8-アミノ-6-アセチルオキシ-2-メタンスルホニルオキシ-9-メチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[f]キノリン-4-カルボン酸メチルエステルの調製

上記工程で得られた化合物(111 mg)と10% Pd-C(39 mg)のジメチルオキシエタン(6 ml)と局方エタノール(14 ml)溶液を水素雰囲気下接触還元した。15時間後、ろ過し、溶媒を留去した。粗結晶をメタノールにて再結晶して、淡黄褐色針状晶の標記化合物(89 mg、収率86%)を得た。

融点: 178-179℃

赤外吸収スペクトル(KBr)( $\text{cm}^{-1}$ ): 1755, 1705.

$^1\text{H}$  NMR(90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37(1H, s), 6.95(1H, s), 6.92(1H, s), 5.18-5.48(1H, m), 4.28(1H, dd,  $J=13.5, 6\text{Hz}$ ), 3.95(3H, s), 3.82(3H, s), 3.73-4.04(1H, m), 3.13-3.60(2H, m), 3.09(3H, s), 2.41(3H, s).

#### 実施例 28-第4工程

6-アセチルオキシ-8-ヒドロキシエチルアミノ-2-メタンスルホニルオキシ-9-メチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[f]キノリン-4-カルボン酸メチルエステルの調製

上記工程で得られた化合物(40 mg)、グリコールアルデヒドダイマー(22 mg)と酢酸(0.1 ml)のメタノール溶液(6 ml)にナトリウムボロシアノハイドライド(12 mg)を加え、アルゴン雰囲気下室温で1時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化ナトリウム末を加え、10%メタノール-ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗い、乾燥(無水硫酸ナトリウム)後、溶媒留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー[ベンゼン-酢酸エチル(1:1)]に付し、無色アメ状の標記化合物(32 mg、収率73%)を得た。

赤外吸収スペクトル( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1764, 1702.

$^1\text{H}$  NMR(90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.38(1H, s), 6.85(1H, s), 6.71(1H, s), 5.15-5.47(1H, m), 4.29(1H, dd,  $J=13.5, 6$  Hz), 3.93(3H, s), 3.81(3H, s), 3.71-4.03(3H, m), 3.21-3.51(4H, m), 3.07(3H, s), 2.41(3H, s).

#### 実施例 28 - 第 5 工程

6-ヒドロキシエチルアミノ-7-メチルオキシ-1, 2, 9, 9a-テトラヒドロシクロプロパ[c]ペンツ[e]インドール-4-オン(16)の調製

上記工程で得られた化合物(16 mg)のメタノール溶液(3 ml)に炭酸カリウム(28 mg)を加え、アルゴン雰囲気下室温で2時間15分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液と塩化ナトリウム末を加え、10%メタノール-ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗い、乾燥(無水硫酸ナトリウム)後、溶媒留去した。残査をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(5%メタノール-ジクロロメタン)に付し、無色アメ状の化合物(16)(8 mg、収率84%)を得た。

実施例 28 と同様の反応を用いて、化合物(17)~化合物(19)を合成した。物理恒数を表 4 に示した。

#### 実施例 32 - 第 1 工程

1-(5-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-メチルオキシフェニル)-エタノールの調製

マグネシウム(661 mg)のエチルエーテル(40 ml)溶液にヨード化メチル(1.5 ml)を滴下し、室温にて30分間攪拌した。このエーテル溶液に5-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-メチルオキシベンズアルデヒド[J. Chem. Soc.(c), 1052 (1966)](2.50 g)のテトラヒドロフラン溶液(30 ml)を滴下し、室温で15分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗、乾燥(無水硫酸ナトリウム)後、溶媒留去した。ピリジニウムクロクロメート(8.6 g)のジクロロメタン懸濁液(20



0 ml) に乾燥残渣のジクロロメタン溶液 (50 ml) を加え、室温にて攪拌した。1 時間半後、ジクロロメタン層を傾斜分取し、5 % 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、水洗、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) に付し、得られた粗結晶をメタノールから再結晶して無色ブリズム晶の標記化合物 (2.15 g, 収率 82 %) を得た。

融点: 71 - 72 °C

赤外吸収スペクトル (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1665.

$^1\text{H NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.23-7.53 (5H, m), 7.20 (1H, s), 7.06 (1H, s), 5.10 (2H, s), 3.90 (3H, s), 2.60 (3H, s).

#### 実施例 32 - 第 2 工程

6-アセチルオキシ-8-ベンジルオキシ-2-メタンスルホニルオキシ-9-メチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [f] キノリン-4-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例 1 - 第 1 工程 ~ 第 4 工程と同様の反応を行い標記化合物を得た。

赤外吸収スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1766, 1712, 1704.

$^1\text{H NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.43 (1H, s), 7.22-7.57 (5H, m), 7.07 (1H, s), 6.92 (1H, s), 5.20 (2H, s), 5.05-5.38 (1H, m), 4.24 (1H, dd,  $J=13.5, 6$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.57-3.84 (1H, m), 3.07-3.47 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.30 (3H, s).

#### 実施例 32 - 第 3 工程

6-アセチルオキシ-8-ヒドロキシ-2-メタンスルホニルオキシ-9-メチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [f] キノリン-4-カルボン酸メチルエステルの調製

上記工程で得られた化合物 (67 mg) と 20 %  $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$  (36 mg) のジメチルオキシエタン (3 ml) とメタノール (9 ml) 溶液を水素雰囲気下接触還元した。14 時間半後、ろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [ベンゼン-酢酸エチル (5 : 3)] に付し、無色アメ状の標記化

化合物 (54 mg, 収率 97%) を得た。

赤外吸収スペクトル( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1760, 1704.

$^1\text{H NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.38 (1H, s), 7.13 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.10 (1H, br s,  $\text{D}_2\text{O}$  添加で消失), 5.12-5.40 (1H, m), 4.05 (1H, dd,  $J=13.5, 6$  Hz), 3.84 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.62-3.93 (1H, m), 3.05-3.62 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.39 (3H, s).

#### 実施例 32-第 4 工程

6-ヒドロキシエチルオキシ-7-メチルオキシ-1, 2, 9, 9a-テトラヒドロシクロプロバ [c] ベンツ [e] インドール-4-オン (20) の調製

上記工程で得られた化合物 (22 mg) と 2-ブロモエチルアセテート (42 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (2 ml) に 60% 水素化ナトリウム (10 mg) を加え、アルゴン雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) 後、溶媒を留去した。乾燥残渣と炭酸カリウム (69 mg) のメタノール溶液 (3 ml) をアルゴン雰囲気下室温で 4 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、10% メタノール-ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で水洗し、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) 後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (5% メタノール-ジクロロメタン) に付し、無色アメ状の標記化合物 (20) (9 mg, 収率 64%) を得た。

実施例 32 と同様の反応を用いて、化合物 (21) ~ 化合物 (25) を合成した。物理恒数を表 4 ~ 表 5 に示した。

#### 実施例 38-第 1 工程

1-(4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-5-メチルオキシフェニル)-エタノールの調製

4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-5-メチルオキシベンズアルデヒド [薬学雑誌, 92, 1242 (1972)] を原料として、実施例 32-第 1 工程と同様の反応を行い、ヘキサン-ジクロロメタンから再結晶して、標記化合物を無色

プリズム晶（収率 92%）として得た。

融点：106-107℃

赤外吸収スペクトル(KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1678.

$^1\text{H}$  NMR(90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.21-7.50(5H, m), 7.12(1H, s), 7.08(1H, s), 5.13(2H, s), 3.87(3H, s), 2.66(3H, s).

#### 実施例 38-第 2 工程

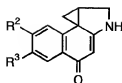
7-ヒドロキシエチルオキシ-6-メチルオキシ-1, 2, 9, 9a-テトラヒドロシクロプロパ[c]ベンツ[e]インドール-4-オン(26)の調製

実施例 32-第 2 工程～第 4 工程と同様の反応を行い、化合物(26)を得た。

実施例 38と同様の反応を用いて、化合物(27)～化合物(30)を合成した。物理恒数を表 5 に示した。

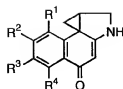
化合物(17)および化合物(22)を出発原料にして、O-アルキル化、N-アルキル化、あるいはアミド化することにより化合物(31)～化合物(33)を合成した。物理恒数を表 6 に示した。

表 1



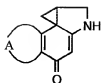
化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	I R (cm <sup>-1</sup> ) (max, KBr)	<sup>1</sup> H-NMR
7	OMe	OMe	1610, 1583	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.74(1H, s), 6.23(1H, s), 5.70(1H, s), 4.87(1H, brs), 3.96(3H, s), 3.90(3H, s), 3.82(1H, ddd, J=10.5, 1.5Hz), 3.64(1H, d, J=10Hz), 2.81(1H, ddd, J=7.5, 5.4, 4.5Hz), 1.56(1H, dd, J=7.5, 4.5Hz), 1.40(1H, dd, J=4.5, 4.5Hz).
8			1625, 1604	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.67(1H, s), 6.25(1H, s), 5.993(1H, d, J=1Hz), 5.985(1H, d, J=1Hz), 5.69(1H, s), 4.94(1H, brs), 3.82(1H, ddd, J=10.5, 1Hz), 3.62(1H, d, J=10Hz), 2.76(1H, brddd, J=8.5, 4Hz), 1.54(1H, dd, J=8.4Hz), 1.38(1H, dd, J=4.4Hz)
9	OMe	NO <sub>2</sub>	1625, 1610, 1596	(CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD=4 : 1, 90MHz) δ: 8.57(1H, s), 6.43(1H, s), 5.64(3H, s), 3.98(3H, s), 3.53- 4.07(2H, m), 2.93-3.17(1H, m), 1.71(1H, dd, J=7.5, 4.5Hz), 1.51(1H, dd, J=4.5, 4.5Hz).
10	OMe	NMe <sub>2</sub>	1620, 1582	(CDCl <sub>3</sub> , 90MHz) δ: 7.86(1H, s), 6.24(1H, s), 5.75(1H, s), 5.58(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 3.92(3H, s), 3.84(1H, dd, J=10.5, 5Hz), 3.63(1H, d, J=10.5Hz), 2.78(6H, s), 2.62-2.97(1H, m), 1.55(1H, dd, J=7.5, 4.5Hz), 1.37(1H, dd, J=4.5, 4.5Hz).

表 2



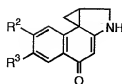
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (90 MHz)
1 1	OMe	OMe	OMe	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7.60(1H, s), 5.98(1H, brs, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 5.69(1H, s), 3.67- 4.00(1H, m), 3.89(3H, s), 3.84(6H, s), 3.59(1H, d, J=10.5Hz), 3.04- 3.37(1H, m), 1.91(1H, dd, J=7.5, 3Hz), 1.09(1H, dd, J=3, 3Hz).
1 2	H	OMe	OMe	OMe	(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 6.03(1H, s), 5.80(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 5.60(1H, s), 3.91(3H, s), 3.88(6H, s), 3.70-3.97(1H, m), 3.58(1H, d, J=10.5Hz), 2.59- 2.87(1H, m), 1.48(1H, dd, J=7.5, 4.5Hz), 1.37(1H, dd, J=4.5, 4.5Hz).
1 3	NO <sub>2</sub>	OMe	H	H	(CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD = 5:1) δ: 8.30(1H, d, J=9Hz), 7.05(1H, d, J=9Hz), 5.58(1H, s), 3.94(3H, s), 3.31-3.85(2H, m), 2.75- 3.08(1H, m), 1.93(1H, dd, J=8, 4.5Hz), 1.17(1H, dd, J=4.5, 4.5Hz).

表 3



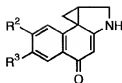
化合物 No.	A	I R (cm <sup>-1</sup> ) (CHCl <sub>3</sub> )	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (90 MHz)
14		1607, 1581	δ: 7.42(1H, d, J=5Hz), 6.64(1H, brs, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 6.62(1H, d, J=5Hz), 5.61(1H, s), 3.83(1H, dd, J=10.5, 5Hz), 3.61(1H, dd, J=10.5Hz), 2.81(1H, dd, J=8.5, 5Hz), 1.82(1H, dd, J=8.4Hz), 1.60(1H, dd, J=5.4Hz).
15		1612, 1581	δ: 7.77-7.96(1H, m), 7.23-7.47(3H, m), 6.44(1H, brs, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 5.74(1H, s), 3.93(1H, dd, J=10.5, 5Hz), 3.74(1H, d, J=10.5Hz), 3.18-3.46(1H, m), 2.09(1H, dd, J=8.4, 5Hz), 1.32(1H, dd, J=4.5, 4.5Hz).

表 4



化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (90 MHz)
16	OMe	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	[CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD(5:1)]: 7.40(1H, s), 6.18(1H, s), 5.61(1H, s), 3.85(3H, s), 3.50-4.09(6H, m), 2.72-3.03(1H, m), 1.55(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.28(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
17	OMe	NH <sub>2</sub>	(CDCl <sub>3</sub> ): 7.57(1H, s), 6.15(1H, s), 5.66(1H, s), 5.03(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 3.87(3H, s), 3.69-3.94(1H, m), 3.58(1H, d, J=10 Hz), 2.55-2.92(1H, m), 1.49(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.32(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
18	OMe	NHAc	(CDCl <sub>3</sub> ): 8.81(1H, br s), 7.57(1H, br s), 6.19(1H, s), 5.73(1H, br s), 5.41(1H, s), 3.87(3H, s), 3.76-4.02(1H, m), 3.61(1H, d, J=10.5 Hz), 2.65-2.93(1H, m), 2.17(3H, s), 1.22-1.54(2H, m).
19	OMe	N(Me)((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH)	(CDCl <sub>3</sub> ): 7.87(1H, s), 6.21(1H, s), 6.09-6.37(1H, br, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 5.69(1H, s), 3.86(3H, s), 3.49-3.94(4H, m), 3.13(2H, t, J=5.5 Hz), 2.82(3H, s), 2.63-3.26(1H, br, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 2.63-3.03(1H, m), 1.52(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.33(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
20	OMe	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	[CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD(4:1)]: 7.68(1H, s), 6.29(1H, s), 5.65(1H, s), 4.03-4.27(2H, m), 3.87(3H, s), 3.74-4.03(3H, m), 3.64(1H, d, J=10.5 Hz), 2.77-3.03(1H, m), 1.61(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.33(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
21	OMe	OCH <sub>2</sub> Ph	(CDCl <sub>3</sub> ): 7.83(1H, s), 7.31-7.55(5H, m), 6.20(1H, s), 5.77(1H, s), 5.10(2H, s), 3.86(3H, s), 3.64-3.92(1H, m), 3.55(1H, d, J=10.5 Hz), 2.57-2.87(1H, m), 1.47(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.29(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
22	OMe	OH	[CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD(3:1)]: 7.53(1H, s), 6.33(1H, s), 5.60(1H, s), 3.89(3H, s), 3.74-4.07(1H, m), 3.64(1H, d, J=10.5 Hz), 2.80-3.07(1H, m), 1.61(1H, dd, J=7.5, 4 Hz), 1.30(1H, dd, J=4, 4 Hz).

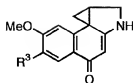
表 5



化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (90 MHz)
2 3	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	[CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD(10:1)]:7.83(1H, s), 6.25(1H, s), 5.68(1H, s), 4.20-4.38(2H, m), 3.86(3H, s), 3.50-4.00(8H, m), 2.69-2.97(1H, m), 1.54(1H, dd, J=7.5,4.5 Hz), 1.33(1H, dd, J=4.5,4.5 Hz).
2 4	OMe	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH	(CDCl <sub>3</sub> ):7.70(1H, s), 6.21(1H, s), 5.73(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 5.70(1H, s), 4.07(2H, t, J=6 Hz), 3.84(3H, s), 3.45-3.84(4H, m), 2.66-2.93(1H, m), 2.20(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 1.20-1.97(8H, m).
2 5	OMe	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> OH	(CDCl <sub>3</sub> ):7.71(1H, s), 6.22(1H, s), 5.70(1H, s), 5.61(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 4.07(2H, t, J=6 Hz), 3.85(3H, s), 3.49-3.93(4H, m), 2.63-2.92(1H, m), 2.06(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 1.18-1.94(14H, m).
2 6	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	OMe	[CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD(5:1)]:7.70(1H, s), 6.31(1H, s), 5.64(1H, s), 3.96(3H, s), 3.52-4.30(6H, m), 2.78-3.09(1H, m), 1.57(1H, dd, J=7.5,4.5 Hz), 1.32(1H, dd, J=4.5,4.5 Hz).
2 7	OCH <sub>2</sub> Ph	OMe	(CDCl <sub>3</sub> ):7.70(1H, s), 7.18-7.47(5H, m), 6.18(1H, s), 6.05(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 5.83(1H, s), 5.07(2H, s), 3.78(3H, s), 3.66-3.90(1H, m), 3.56(1H, d, J=10.5 Hz), 2.49-2.80(1H, m), 1.13-1.43(2H, m).
2 8	OH	OMe	[CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD(5:1)]:7.67(1H, s), 6.34(1H, s), 5.62(1H, s), 3.96(3H, s), 3.79(1H, dd, J=10.5,4.5 Hz), 3.58(1H, d, J=10.5 Hz), 2.70-2.97(1H, m), 1.54(1H, dd, J=8,4 Hz), 1.28(1H, dd, J=4,4 Hz).
2 9	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	OMe	[CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD(5:1)]:7.69(1H, s), 6.35(1H, s), 5.63(1H, s), 4.09-4.30(2H, m), 3.93(3H, s), 3.47-4.04(8H, m), 2.77-3.03(1H, m), 1.57(1H, dd, J=7.5,4.5 Hz), 1.32(1H, dd, J=4.5,4.5 Hz).
3 0	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH	OMe	[CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD(4:1)]:7.68(1H, s), 6.27(1H, s), 5.63(1H, s), 3.92(3H, s), 3.50-4.28(6H, m), 2.77-3.00(1H, m), 1.43-2.08(7H, m), 1.33(1H, dd, J=4.5,4.5 Hz).



表 6



化合物 No.	R <sup>3</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (90 MHz)
3 1	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOOCH <sub>2</sub> CH=CH	(CDCl <sub>3</sub> ): 7.71(1H, s), 6.23(1H, s), 5.71-6.30(1H, m), 5.71(1H, s), 5.30(1H, br d, J=18 Hz), 5.21(1H, br d, J=10.5 Hz), 4.59(1H, br d, J=6 Hz), 4.19(2H, t, J=4.5 Hz), 3.91(3H, s), 3.49-4.00(4H, m), 2.72-2.97(1H, m), 2.08(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 1.57(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.40(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
3 2	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> NHCOOCH <sub>2</sub> CH=CH	(CDCl <sub>3</sub> ): 7.71(1H, s), 6.07(1H, s), 5.93(1H, dddd, J=18, 9, 6, 6 Hz), 5.70(1H, s), 5.60(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 5.24(1H, br d, J=18 Hz), 5.18(1H, br d, J=9 Hz), 4.38(2H, br d, J=6 Hz), 4.07(2H, t, J=6 Hz), 3.87(3H, s), 3.52-3.97(2H, m), 3.05-3.36(2H, m), 2.67-2.92(1H, m), 2.02(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 1.27-2.12(8H, m).
3 3	-NHCOCH <sub>2</sub> NHCOOCH <sub>2</sub> CH=CH	[CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD(4:1)]: 8.70(1H, s), 6.52(1H, s), 5.96(1H, dddd, J=18, 10.5, 5.5 Hz), 5.53(1H, s), 5.32(1H, br d, J=18 Hz), 5.22(1H, br d, J=10.5 Hz), 4.61(1H, br d, J=5 Hz), 3.84(3H, s), 3.47-4.33(4H, m), 2.73-3.03(1H, m), 1.50(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.27(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).

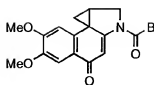
## 実施例 1－第 6 工程

2-(1H-インドール-2-カルボニル)-6,7-ジメチルオキシ-1,2,9,9a-テトラヒドロシクロプロパ[c]ベンツ[e]インドール-4-オン  
(34) の調製

化合物 (7) (6 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) とジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に 60%水素化ナトリウム (3 mg) を加え、アルゴン雰囲気下氷冷にて攪拌した。15 分後、インドール-2-カルボン酸イミダゾライド (10 mg) を加え、更に 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。残査をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [ベンゼン-酢酸エチル (1:1)] に付し、淡黄色粉末の標記化合物 (34) (8 mg, 収率 86%) を得た。

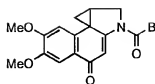
化合物 (7) ~ (33) を出発原料にして、以下に示す実施例化合物 (35) ~ (78) を合成した。その結果を表 7 ~ 表 16 に示した。

表 7



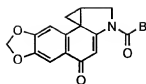
実施例 No.	化合物 No.	B	<sup>1</sup> H-NMR (90 MHz)
1	34		(CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD=9:1) $\delta$ : 1.56(1H, dd, J=4.5, 4.5Hz), 1.71(1H, dd, J= 7.5, 4.5Hz), 2.78-3.00(1H, m), 3.93(3H, s), 3.96(3H, s), 4.38-4.53(2H, m), 6.28(1H, s), 7.10(1H, s), 7.17(1H, s), 7.17-7.53(3H, m), 7.67(1H, s), 7.58-7.71(1H, m).
2	35		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.59(1H, dd, J=4.5, 4.5Hz), 1.71(1H, dd, J= 7.5, 4.5Hz), 2.67-2.93(1H, m), 3.91(3H, s), 3.94(3H, s), 4.45(2H, d, J=3Hz), 6.27(1H, s), 6.78(1H, s), 7.21-7.77(4H, m), 7.54(1H, s), 7.66(1H, s).
3	36		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.54(1H, dd, J=4.5, 4.5Hz), 1.68(1H, dd, J=7.5, 4.5Hz), 2.69-2.93(1H, m), 3.87(3H, s), 3.91(6H, s), 3.93(3H, s), 4.06(3H, s), 4.32-4.52(2H, m), 6.25(1H, s), 6.76(1H, s), 6.92(1H, d, J=2Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 7.06(1H, s), 7.68(1H, s), 9.27(1H, brs, D <sub>2</sub> O 添加で消失).
4	37	OCH <sub>2</sub> Ph	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.41(1H, dd, J=5.5Hz), 1.56(1H, dd, J=7.5, 5Hz), 260- 2.83(1H, m), 3.88(3H, s), 3.94(3H, s), 3.80-4.20(2H, m), 5.24(2H, s), 6.20(1H, s), 6.85(1H, s), 7.36(5H, s), 7.67(1H, s).

表 8



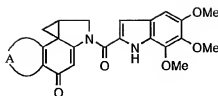
実施例 No.	化合物 No.	B	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) (90 MHz)
5	38		$\delta$ : 1.53-1.85(2H, m), 2.57-2.91(1H, m), 3.90(3H, s), 3.94(3H, s), 4.19(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$ ), 4.36(1H, dd, $J=10.5, 4.5\text{Hz}$ ), 6.24(1H, s), 6.48(1H, s), 7.29-7.53(2H, m), 7.64(1H, s), 7.73-7.93(2H, m), 7.77(1H, s).
6	39		$\delta$ : 1.52(1H, dd, $J=4.5, 4.5\text{Hz}$ ), 1.71(1H, dd, $J=7.5, 4.5\text{Hz}$ ), 2.60-2.89(1H, m), 3.91(3H, s), 3.96(3H, s), 4.11-4.28(2H, m), 6.26(1H, s), 6.61(1H, s), 6.89(1H, d, $J=15\text{Hz}$ ), 7.27-7.69(5H, m), 7.69(1H, s), 8.15(1H, d, $J=15\text{Hz}$ ).
7	40		$\delta$ : 1.30-1.67(2H, m), 2.56-2.85(1H, m), 3.33(3H, s), 3.88(3H, s), 3.80-4.27(2H, m), 3.94(3H, s), 5.14(2H, s), 5.22(2H, s), 6.19(1H, s), 6.84(1H, s), 7.17-7.47(9H, m), 7.68(1H, s).

表 9



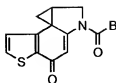
実施例 No.	化合物 No.	B	$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)
8	4 1		(DMSO- $d_6$ : $\text{CDCl}_3$ =6:1) $\delta$ : 1.47-1.83(2H, m), 4.42(1H, brd, $J$ =12Hz), 4.56 (1H, dd, $J$ =12,6Hz), 6.07(2H, s), 6.78(1H, s), 6.85 (1H, s), 7.16(1H, s), 7.40(1H, s), 6.93-7.77(4H, m).
9	4 2		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.58(1H, dd, $J$ =4.5,4.5Hz), 1.69(1H, dd, $J$ =7.5, 4.5Hz), 2.64-2.90(1H, m), 4.36-4.57(2H, m), 6.00(2H, s), 6.30(1H, s), 6.77(1H, s), 7.17-7.77(4H, m), 7.56(1H, s), 7.62(1H, s).
10	4 3		( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ =6:1) $\delta$ : 1.57(1H, dd, $J$ =4.5,4.5Hz), 1.71(1H, dd, $J$ =7.5, 4.5Hz), 3.87(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 4.27-4.58(2H, m), 6.01(2H, s), 6.34(1H, s), 6.80(1H, s), 6.95(1H, s), 7.03(1H, s), 7.60(1H, s).
11	4 4	$\text{OCH}_2\text{Ph}$	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.39(1H, dd, $J$ =5.5 Hz), 1.56(1H, dd, $J$ =7.5, 5 Hz), 2.52-2.80(1H, m), 3.91-4.15(2H, m), 5.23(2H, s), 5.96(2H, s), 6.21(1H, s), 6.83(1H, s), 7.34(5H, s), 7.61(1H, s).
12	4 5		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.64(1H, dd, $J$ =4.5,4.5Hz), 1.75(1H, dd, $J$ =7.5, 4.5 Hz), 2.63-2.92(1H, m), 4.31(1H, d, $J$ =11Hz), 4.37(1H, dd, $J$ =11,4.5 Hz), 5.99(2H, s), 6.29(1H, s), 6.51(1H, s), 7.30-7.52(2H, m), 7.57(1H, s), 7.71(1H, s), 7.71-7.95(2H, m).

表 1 0



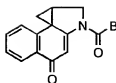
実施例 No.	化合物 No.	A	<sup>1</sup> H-NMR (90 MHz)
13	46		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.30(1H, br s), 7.61(1H, s), 7.13(1H, s), 6.93(1H, d, J=2 Hz), 6.78(1H, s), 4.30-4.47(2H, m), 4.07(3H, s), 3.94 (9H, s), 3.88(6H, s), 3.17-3.42(1H, m), 2.09(1H, dd, J=7.5, 4 Hz), 1.29(1H, dd, J=4.4 Hz).
14	47		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.32(1H, br s), 6.99(1H, s), 6.92(1H, d, J=2 Hz), 6.78(1H, s), 6.07(1H, s), 4.27-4.49(2H, m), 4.06(3H, s), 3.92(6H, s), 3.87(9H, s), 2.65-2.90(1H, m), 1.48-1.73(2H, m).
15	48		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.32(1H, br s), 8.38(1H, d, J=9 Hz), 7.26(1H, s), 7.08(1H, d, J=9 Hz), 6.89(1H, d, J=2 Hz), 6.77(1H, s), 4.27-4.53(2H, m), 4.07(3H, s), 3.96(3H, s), 3.93(3H, s), 3.89(3H, s), 2.78-3.05(1H, m), 2.05(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.37(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
16	49		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.33(1H, br s), 8.67(1H, s), 7.11(1H, s), 6.98(1H, br s), 6.80(1H, s), 6.41(1H, s), 4.37-4.57(2H, m), 4.09(3H, s), 3.98(3H, s), 3.93(3H, s), 3.90(3H, s), 2.79-3.10(1H, m), 1.59-1.87(2H, m).
17	50		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.41(1H, br s), 7.86(1H, s), 7.11(1H, s), 7.00(1H, d, J=2 Hz), 6.84(1H, s), 6.30(1H, s), 4.32-4.55(2H, m), 4.10(3H, s), 3.96(6H, s), 3.90(3H, s), 2.82(6H, s), 2.73-2.97(1H, m), 1.69(1H, dd, J=7.5, 5 Hz), 1.56(1H, dd, J=5.5 Hz).
18	51		(CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD=9:1) δ: 7.87-8.10(1H, m), 7.33-7.67(3H, m), 7.13(1H, s), 7.02 (1H, s), 6.84(1H, s), 4.39-4.74(2H, m), 4.09(3H, s), 3.94(3H, s), 3.90(3H, s), 3.31-3.52(1H, m), 2.39(1H, dd, J=8.5, 4.5 Hz), 1.68(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).

表 1 1



実施例 No.	化合物 No.	B	$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )
19	52	$\text{OCH}_2\text{Ph}$	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7.53(1H, d, $J=5\text{Hz}$ ), 7.33(5H, s), 6.82(1H, s), 6.64(1H, d, $J=5\text{Hz}$ ), 5.22(2H, s), 3.93-4.11(2H, m), 2.60-2.87(1H, m), 1.69(1H, dd, $J=7.5, 4.5\text{Hz}$ ), 1.45(1H, dd, $J=4.5, 4.5\text{Hz}$ ).
20	53		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7.55(1H, d, $J=5\text{Hz}$ ), 7.16-7.48(9H, m), 6.83(1H, s), 6.66(1H, d, $J=5\text{Hz}$ ), 5.22(2H, s), 5.14(2H, s), 3.86-4.20(2H, m), 3.31(3H, s), 2.62-2.87(1H, m), 1.69(1H, dd, $J=8, 4.5\text{Hz}$ ), 1.45(1H, dd, $J=4.5, 4.5\text{Hz}$ ).
21	54		( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ =1:4) $\delta$ : 11.89(1H, br s), 7.97(1H, d, $J=5\text{Hz}$ ), 6.97-7.82(5H, m), 7.30(1H, d, $J=5\text{Hz}$ ), 6.85(1H, s), 4.63(1H, dd, $J=10.5, 4.5\text{Hz}$ ), 4.44(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$ ), 1.92(1H, dd, $J=7.5, 4\text{Hz}$ ), 1.73(1H, dd, $J=4, 4\text{Hz}$ ).
22	55		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 9.29(1H, br s, $\text{D}_2\text{O}$ 添加で消失), 7.60(1H, d, $J=6\text{Hz}$ ), 6.99(1H, s), 6.92(1H, d, $J=2\text{Hz}$ , $\text{D}_2\text{O}$ 添加で s), 6.75(1H, s), 6.73(1H, d, $J=6\text{Hz}$ ), 4.29-4.50(2H, m), 4.06(3H, s), 3.93(3H, s), 3.87(3H, s), 2.70-2.97(1H, m), 1.82(1H, dd, $J=7.5, 4.5\text{Hz}$ ), 1.62(1H, dd, $J=4.5, 4.5\text{Hz}$ ).
23	56		( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ =9:1) $\delta$ : 8.18(1H, s), 7.18-7.81(8H, m), 7.04(1H, s), 7.01(1H, s), 6.76(1H, d, $J=5\text{Hz}$ ), 4.29-4.65(2H, m), 2.83-3.10(1H, m), 1.86(1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$ ), 1.62(1H, dd, $J=5, 5\text{Hz}$ ).

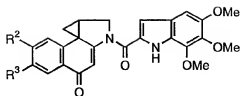
表 1 2



実施例 No.	化合物 No.	B	<sup>1</sup> H-NMR (90 MHz)
2 4	5 7		(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 8.31(2H, d, J=9 Hz), 8.17-8.43(1H, m), 7.39(2H, d, J=9 Hz), 7.23-7.67(2H, m), 6.93 (1H, s), 6.82-7.03(1H, m), 4.10-4.33(2H, m), 2.75-3.03(1H, m), 1.73(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.58(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
2 5	5 8		(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 8.18-8.37(1H, m), 7.27-7.63(7H, m), 6.79-7.00 (1H, m), 6.94(1H, s), 5.28(2H, s), 3.94-4.19(2H, m), 2.63-2.90(1H, m), 1.62(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.45(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
2 6	5 9		(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 8.21(2H, d, J=9 Hz), 8.08-8.33(1H, m), 7.54(2H, d, J=9 Hz), 7.17-7.67(2H, m), 6.87(1H, s), 6.73-6.93(1H, m), 5.33(2H, s), 3.96-4.18(2H, m), 2.67-2.93(1H, m), 1.64(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.45(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
2 7	6 0		(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 8.24(1H, d, J=7.5 Hz), 7.84(1H, br d, J=15.5 Hz), 7.24-7.67(7H, m), 6.88(1H, d, J=7.5 Hz), 6.88(1H, br d, J=15.5 Hz), 6.69(1H, s), 4.03-4.35(2H, m), 2.67-2.93(1H, m), 1.75(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.53(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).

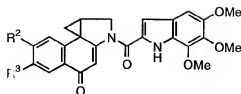


表 1 3



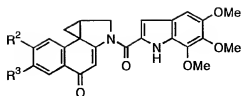
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (90 MHz)
28	61	OMe	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	(CDCl <sub>3</sub> ):9.34(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.41(1H, s), 7.11(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.03(1H, s), 6.95(1H, d, J=2 Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.80(1H, s), 6.17(1H, s), 4.23-4.57(2H, m), 4.08(3H, s), 3.93(3H, s), 3.88(6H, s), 3.73-4.00(2H, m), 3.20-3.56(2H, m), 2.63-2.89(1H, m), 1.64(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.50(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
29	62	OMe	NH <sub>2</sub>	(CDCl <sub>3</sub> ):9.51(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.58(1H, s), 7.06(1H, s), 6.99(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.84(1H, s), 6.20(1H, s), 4.24-4.55(2H, m), 4.11(3H, s), 3.96(3H, s), 3.89(6H, s), 2.45-2.90(1H, m), 1.60(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.47(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
30	63	OMe	NHAc	[CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD(6:1)]:8.86(1H, br s), 7.07(1H, s), 7.01(2H, s), 6.86(1H, s), 6.35(1H, s), 4.27-4.63(2H, m), 4.07(3H, s), 3.96(6H, s), 3.90(3H, s), 2.81-3.07(1H, m), 2.17(3H, s), 1.44-1.80(2H, m).
31	64	OMe	N(Me)((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH)	(CDCl <sub>3</sub> ):9.59(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.86(1H, s), 7.07(1H, s), 6.93(1H, d, J=2 Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.79(1H, s), 6.26(1H, s), 4.30-4.50(2H, m), 4.07(3H, s), 3.95(3H, s), 3.90(3H, s), 3.89(3H, s), 3.76(2H, t, J=6 Hz), 3.14(2H, t, J=6 Hz), 2.83(3H, s), 2.63-3.02(1H, m), 1.66(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.51(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
32	65	OMe	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	(CDCl <sub>3</sub> ):9.40(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.75(1H, s), 7.10(1H, s), 6.99(1H, d, J=2 Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.84(1H, s), 6.30(1H, s), 3.80-4.57(6H, m), 4.07(3H, s), 3.93(3H, s), 3.92(3H, s), 3.89(3H, s), 2.69-2.94(1H, m), 2.54(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 1.43-1.78(2H, m).

表 1 4



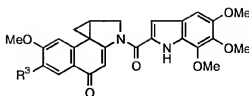
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (90 MHz)
3 3	6 6	OMe	OCH <sub>2</sub> Ph	(CDCl <sub>3</sub> ):9.00(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.80(1H, s), 7.23-7.41(5H, m), 7.06(1H, s), 6.93(1H, d, J=2 Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.79(1H, s), 6.09(1H, s), 5.17(2H, s), 4.19-4.55(2H, m), 4.07(3H, s), 3.94(3H, s), 3.89(6H, s), 2.66-2.90(1H, m), 1.66(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.53(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
3 4	6 7	OMe	OH	(CDCl <sub>3</sub> ):9.31(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.75(1H, s), 7.05(1H, s), 6.95(1H, d, J=2 Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.80(1H, s), 6.24(1H, s), 4.27-4.57(2H, m), 4.07(3H, s), 3.93(6H, s), 3.87(3H, s), 2.66-2.90(1H, m), 1.43-1.75(2H, m).
3 5	6 8	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	(CDCl <sub>3</sub> ):9.39(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.78(1H, s), 7.05(1H, s), 6.94(1H, d, J=2 Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.79(1H, s), 6.25(1H, s), 4.17-4.55(4H, m), 4.07(3H, s), 3.93(3H, s), 3.88(6H, s), 3.58-4.00(6H, m), 2.68-2.94(1H, m), 1.67(1H, dd, J=7.5, 4.5 Hz), 1.53(1H, dd, J=4.5, 4.5 Hz).
3 6	6 9	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH	(CDCl <sub>3</sub> ):9.43(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.68(1H, s), 7.07(1H, s), 6.94(1H, d, J=2 Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.79(1H, s), 6.24(1H, s), 4.25-4.56(2H, m), 4.05(3H, s), 3.92(3H, s), 3.89(6H, s), 3.77-4.20(2H, m), 3.67(2H, t, J=6 Hz), 2.66-2.93(1H, m), 1.39-2.07(8H, m).
3 7	7 0	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH	(CDCl <sub>3</sub> ):9.36(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.70(1H, s), 7.07(1H, s), 6.94(1H, d, J=2 Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.78(1H, s), 6.26(1H, s), 4.23-4.57(2H, m), 4.07(3H, s), 3.92(3H, s), 3.90(3H, s), 3.88(3H, s), 3.77-4.23(2H, m), 3.63(2H, t, J=6 Hz), 2.64-2.97(1H, m), 2.37(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 1.17-2.00(14H, m).

表 15



実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (90 MHz)
38	71	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	OMe	(CDCl <sub>3</sub> ):9.33(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.70(1H, s), 7.06(1H, s), 6.92(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.77(1H, s), 6.32(1H, s), 4.26-4.56(2H, m), 4.07(3H, s), 3.93(6H, s), 3.87(3H, s), 3.77-4.26(4H, m), 2.62-2.91(1H, m), 2.22(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 1.43-1.75(2H, m).
39	72	OCH <sub>2</sub> Ph	OMe	(CDCl <sub>3</sub> ):9.34(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.69(1H, s), 7.19-7.51(5H, m), 7.04(1H, s), 6.91(1H, d, J=2 Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.76(1H, s), 6.26(1H, s), 5.16(2H, s), 4.19-4.54(2H, m), 4.07(3H, s), 3.93(6H, s), 3.87(3H, s), 2.51-2.80(1H, m), 1.47(2H, d, J=6 Hz).
40	73	OH	OMe	[CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD(3:1)]:7.77(1H, s), 7.13(1H, s), 7.07(1H, s), 6.93(1H, s), 6.52(1H, s), 4.19(3H, s), 4.06(6H, s), 4.01(3H, s), 3.89-4.30(2H, m), 2.78-3.03(1H, m), 1.48-1.80(2H, m).
41	74	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	OMe	(CDCl <sub>3</sub> ):9.34(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.72(1H, s), 7.10(1H, s), 6.95(1H, d, J=2 Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.80(1H, s), 6.36(1H, s), 4.13-4.53(4H, m), 4.10(3H, s), 3.93(6H, s), 3.89(3H, s), 3.60-4.10(6H, m), 2.65-2.92(1H, m), 2.36(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 1.42-1.79(2H, m).
42	75	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH	OMe	(CDCl <sub>3</sub> ):9.37(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.67(1H, s), 7.07(1H, s), 6.94(1H, d, J=2 Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.79(1H, s), 6.26(1H, s), 4.23-4.59(2H, m), 4.07(3H, s), 3.94(6H, s), 3.88(3H, s), 3.57-4.14(4H, m), 2.66-2.94(1H, m), 2.50(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 1.43-2.10(8H, m).

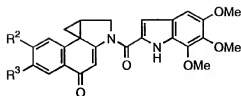
表 1 6



実施例 No.	化合物 No.	R <sup>3</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (90 MHz)
4 3	7 6	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOOCH <sub>2</sub> CH=CH	(CDCl <sub>3</sub> ): 9.45(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.62(1H, s), 7.05(1H, s), 6.93(1H, d, J=2 Hz, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.79(1H, s), 6.23(1H, s), 5.95(1H, dddd, J=18, 10.5, 6.6 Hz), 5.30(1H, br d, J=18 Hz), 5.20(1H, br d, J=10.5 Hz), 4.60(2H, br d, J=6 Hz), 4.23-4.50(2H, m), 4.06(3H, s), 3.99-4.23(2H, m), 3.94(3H, s), 3.89(6H, s), 3.46-3.75(2H, m), 2.98-3.30(1H, br, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 2.69-2.98(1H, m), 1.43-1.76(2H, m).
4 4	7 7	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHCOOCH <sub>2</sub> CH=CH	(CDCl <sub>3</sub> ): 9.41(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 7.66(1H, s), 7.07(1H, s), 6.93(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.78(1H, s), 6.25(1H, s), 5.93(1H, dddd, J=18, 9.6, 6.6 Hz), 5.27(1H, br d, J=18 Hz), 5.18(1H, br d, J=9 Hz), 4.54(2H, br d, J=6 Hz), 4.27-4.47(2H, m), 4.07(3H, s), 3.91(3H, s), 3.87(6H, s), 3.78-4.20(2H, m), 2.97-3.34(2H, m), 2.68-2.97(1H, m), 1.40-2.02(8H, m).
4 5	7 8	-NHCOCH <sub>2</sub> NHCOOCH <sub>2</sub> CH=CH	(CDCl <sub>3</sub> ): 9.44(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 8.67(1H, s), 8.21(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 6.93(1H, s), 6.89(1H, br s, D <sub>2</sub> O 添加で s), 6.75(1H, s), 6.04(1H, s), 5.69-6.13(1H, m), 5.30(1H, br d, J=18 Hz), 5.16(1H, br d, J=10.5 Hz), 4.61(2H, br d, J=6 Hz), 3.97(3H, s), 3.90(3H, s), 3.85(3H, s), 3.81(3H, s), 3.68-4.50(4H, m), 2.66-2.94(1H, m), 2.27-2.66(1H, br, D <sub>2</sub> O 添加で消失), 1.33-1.68(2H, m).

上記と同様の方法または上記で得られた化合物を脱保護することにより、表 1  
7 に示す化合物を合成することができる。

表 1 7



化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
7 9	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	1 0 4	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
8 0	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	1 0 5	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
8 1	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	1 0 6	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
8 2	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	1 0 7	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
8 3	OMe	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	1 0 8	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
8 4	OMe	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH <sub>2</sub>	1 0 9	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
8 5	OMe	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> NH <sub>2</sub>	1 1 0	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
8 6	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	1 1 1	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
8 7	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	1 1 2	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
8 8	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	1 1 3	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
8 9	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	1 1 4	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
9 0	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	1 1 5	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
9 1	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	1 1 6	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
9 2	OMe	-NHCOCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	1 1 7	-NHCOCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
9 3	OMe	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	1 1 8	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
9 4	OMe	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	1 1 9	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	OMe
9 5	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	1 2 0	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	OMe
9 6	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	1 2 1	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	OMe
9 7	OMe	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH	1 2 2	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH	OMe
9 8	OMe	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> OH	1 2 3	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> OH	OMe
9 9	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	1 2 4	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	OMe
1 0 0	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	1 2 5	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	OMe
1 0 1	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	1 2 6	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	OMe
1 0 2	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	1 2 7	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	OMe
1 0 3	OMe	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	1 2 8	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	OMe

## 試験例

## 細胞増殖抑制試験

マウスおよびヒト由来の細胞（ヒト正常細胞、ヒト各種固形腫瘍細胞、例えばヒト肺腺癌細胞、ヒト肺大細胞癌細胞、ヒト扁平上皮肺癌細胞、ヒト大腸癌細胞、ヒト膵臓癌細胞、ヒト鼻咽腔癌細胞等、およびヒト白血病細胞等）を、5000個～10000個／穴で96穴マイクロプレートに蒔く。細胞によって異なるが、培溶液は $\alpha$ -MEM溶液、RPMI-1640溶液等に10%ウシ血清を添加したものを用いる。翌日、薬剤を培溶液中に加える。細胞は薬剤と接触した状態で、浮遊細胞は3日、その他の付着細胞は4日間培養を続ける。次にMTTアッセイ（テトラゾリウム塩染色法）を行い、薬物の $IC_{50}$ 値を測定する。具体的には、生細胞を還元細胞の作用により、MTT試薬を用いてフォルマザンに変換する。このフォルマザンを比色計にて測定することにより、細胞の増殖量を求めた。 $IC_{50}$ 値を表18に示す。

表 1 8

化合物 No.	I C <sub>50</sub> (ng/ml)							
	CCD-19LU (ヒト正常細胞)	A549 (ヒト肺腺癌細胞)	Lu-99 (ヒト肺大細胞癌細胞)	RERF-LC-AI (ヒト扁平上皮肺癌細胞)	Ma44 (ヒト扁平上皮肺癌細胞)	HT-29 (ヒト大腸癌細胞)	KB3-1 (ヒト鼻咽腔癌細胞)	PANC-1 (ヒト膵癌細胞)
34	2300	0.051	0.016	0.20	0.072		0.18	0.34
35	>1000	0.02	0.02	0.02	0.02			
36	1000	0.00075	0.00027	0.0013	0.00056			
37	630		2.2	20				
38	1.3	0.04	0.036	0.18	0.39			
39	500	0.11	0.0069	0.12	0.10			
40	656	32.4	26.2	6.4	100			
41	>1000	0.32	0.1	0.5	0.019			
42	>1000	0.52	0.17	2.0	0.28			
43	1000	0.027	0.0008	0.04	0.0015			
44	>1000	63	25	85	57			
45	54	2.1	1.4	4.8	4			
46		0.046	0.027	0.054	0.03	0.13	0.042	0.16
47		0.0055	0.002	0.0045	0.0042	0.0015	0.008	0.017
48			0.032	0.2	0.2		0.051	
49			0.0021	0.012	0.01		0.0019	
50			<0.002	0.0037	0.0033		<0.002	
51		2.5		3.9		11	1.6	5.1
52	1600		27	130				
53	3165	100	100	100	100			
54	630		0.032	0.2				
55		0.050	0.022	0.07	0.05	0.1	0.077	0.14
56	0.34	0.081	0.069	0.25	0.2			
57	1400		16	79				
58	1800		65	280				310
59	2300		150	410				
60	400		0.27	3.2				
61		0.035		0.019	0.030		0.045	
62	5.1	0.012			0.012			
63	10	0.053			0.093			
64		0.028		0.018	0.031		0.043	
65		0.033		0.025	0.024		0.044	
66		0.044		0.041	0.029		0.070	
67		0.025		0.012	0.0086		0.021	
68		0.038		0.024	0.043		0.041	
69		0.037		0.019	0.025		0.057	
70		0.10		0.056	0.069		0.28	
71		0.043		0.052	0.033	0.064		0.022
72		0.087		0.078	0.087	0.13		0.047
73		0.026		0.024	0.014	0.038		0.021
74		0.060		0.061	0.12	0.11		0.064
75		14		7.2	26	0.056		0.026



表 15 からわかるように、ヒト正常細胞に対する  $IC_{50}$  値は抗腫瘍細胞に対する  $IC_{50}$  値と比較して十分に大きいことがわかる。

#### 製剤例

##### 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	700 mg
	コーンスターチ	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に HPC-L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

##### 製剤例 2

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
		150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合

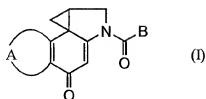
する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150mgの錠剤を得る。

#### 産業上の利用可能性

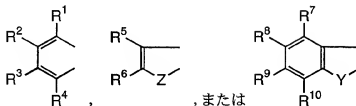
強い細胞増殖抑制作用を有し、腫瘍細胞に対する選択性にも優れた抗腫瘍剤として有用である。

## 請求の範囲

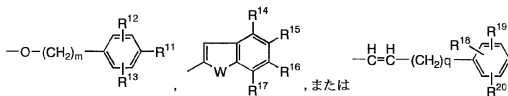
## 1. 一般式 (I) :



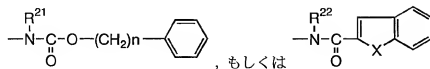
(式中、Aは、式：



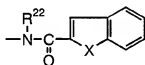
(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、または置換されていてもよいアミノを示し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はともに水素原子を示すか、同一または異なってヒドロキシ、ニトロ、低級アルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示すか、またはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が隣接する炭素原子と一緒に酸素原子、窒素原子、あるいは硫黄原子を環内に1個以上含んでもよい5～7員環基を示し、Zは酸素原子または硫黄原子を示し、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、または置換されていてもよいアルキルオキシを示し、Yは酸素原子または硫黄原子を示し、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、およびR<sup>10</sup>は、同一または異なって水素原子、低級アルキル、または置換されていてもよいアルキルオキシを示す)で表わされる基を示し、Bは式：



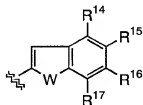
(式中、 $m$ は0～3の整数を示し、 $R^{11}$ は水素原子、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、または式：



(式中、 $n$ は0～3の整数を示し、 $R^{21}$ は水素原子または低級アルキルを示し、 $R^{22}$ は水素原子または低級アルキルを示し、 $X$ は酸素原子、硫黄原子、または— $N(R^{23})$ —( $R^{23}$ は水素原子または低級アルキルを示す)を示す)で表わされる基を示し、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、またはシアノを示し、 $W$ は酸素原子、硫黄原子、または— $N(R^{23})$ —( $R^{23}$ は前記と同意義)を示し、 $R^{14}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルキルオキシ、またはヒドロキシを示し、 $R^{15}$ は水素原子、低級アルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、または式：



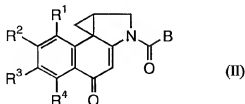
(式中、 $X$ および $R^{22}$ は前記と同意義)を示し、 $q$ は0～3の整数を示し、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $R^{20}$ は同一または異なって水素原子、低級アルキルオキシ、低級アルカノイルオキシ、ニトロまたはヒドロキシを示す)で表わされる基を示す)で表わされる化合物(ただし、 $R^2$ および $R^3$ がともに水素原子である場合、 $B$ は式：



(式中、W、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は前記と同意義)

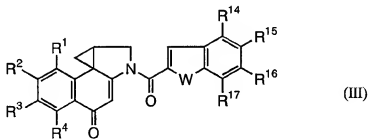
ではない)、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

2. 一般式 (I I) :



(式中、 $R^2$ および $R^3$ は同一または異なって、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルキル、置換されていてよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてよいアミノを示すか、または $R^2$ と $R^3$ が隣接する炭素原子と一緒に酸素原子、窒素原子、あるいは硫黄原子を環内に1個以上含んでもよい5~7員環基を示し、 $R^1$ 、 $R^4$ 、およびBは前記と同意義)で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

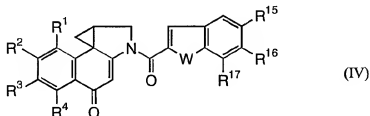
3. 一般式 (I I I) :



(式中、 $R^1$ および $R^4$ は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、 $R^2$ および $R^3$ は同一または異なってヒドロキシ、ニトロ、置換されていてよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてよいアミノを示すか、または $R^2$ と $R^3$ が結合して低級アルキレンジオキシを形成してもよく、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{17}$ は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、 $R^{16}$ は置換されていてよいアルキルオキシまたは置換されていてよいアミノ

を示し、Wは前記と同意義）で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

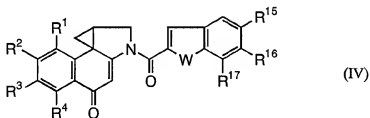
4. 一般式（IV）：



（式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>はともに水素原子、または一方が水素原子、他方が低級アルキルオキシを示し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なってヒドロキシ、ニトロ、置換されていてもよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示すか、またはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が結合して形成したメチレンジオキシを示し、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、およびR<sup>17</sup>は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、Wは-NH-を示す）

で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

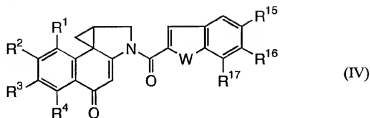
5. 一般式（IV）：



（式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>はともに水素原子、または一方が水素原子、他方が低級アルキルオキシを示し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なってヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示すか、またはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が結合して形成したメチレンジオキシを示し、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、Wは-NH-を示す）で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学

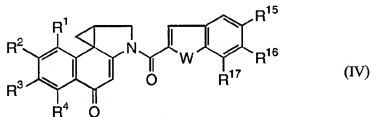
的に許容される塩、またはそれらの水和物。

6. 一般式 (IV) :



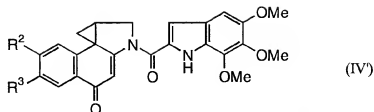
(式中、 $R^1$ および $R^4$ はともに水素原子、または一方が水素原子もしくは低級アルキルオキシ、他方がニトロもしくは置換されていてもよいアミノを示し、 $R^2$ および $R^3$ は同一または異なってヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示すか、または $R^2$ と $R^3$ が結合して形成したメチレンジオキシを示し、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、Wは $-NH-$ を示す)で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

7. 一般式 (IV) :



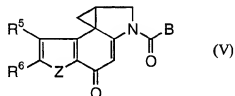
(式中、 $R^1$ および $R^4$ はともに水素原子、または一方が水素原子、他方が低級アルキルオキシを示し、 $R^2$ および $R^3$ は一方が低級アルキルオキシ、他方がヒドロキシ、ニトロ、置換されていてもよいアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示し、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、Wは $-NH-$ を示す)で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

## 8. 一般式 (IV') :



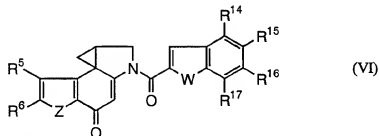
(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は一方がメチルオキシ、他方が置換されているアルキルオキシ、もしくは置換されていてもよいアミノを示す) で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

## 9. 一般式 (V) :



(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Z、およびBは前記と同意義) で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

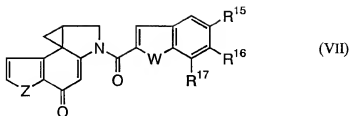
## 10. 一般式 (VI) :



(式中、R<sup>16</sup>は置換されていてもよいアルキルオキシまたは置換されていてもよいアミノを示し、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>およびR<sup>17</sup>は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、Wは-NH-を示し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびZは前記と同意義) で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

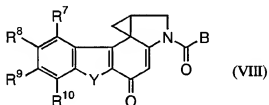


## 11. 一般式 (VII) :



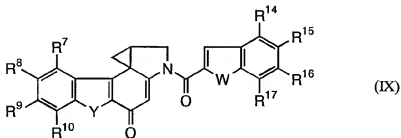
(式中、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキルオキシを示し、Wは-NH-を示し、Zは前記と同意義)で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

## 12. 一般式 (VIII) :



(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、Y、およびBは前記と同意義)で表わされる化合物、またはその光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、それらの水和物。

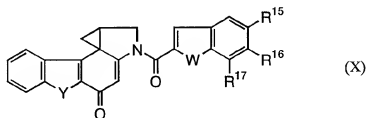
## 13. 一般式 (IX) :



(式中、R<sup>15</sup>は置換されていてもよいアルキルオキシまたは置換されていてもよいアミノを示し、R<sup>14</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は同一または異なって水素原子または低級アルキルオキシを示し、Wは-NH-を示し、Y、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、および

R<sup>10</sup>は前記と同意義)で表わされる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

14. 一般式(X):



(式中、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキルオキシを示し、Wは-NH-を示し、Yは前記と同意義)で表わされる化合物、またはその光学活性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

15. 請求項1～14のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

16. 請求項1～14のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04574

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D209/94, 405/06, 409/06, 491/056, 495/04, A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D209/94, 405/06, 409/06, 491/056, 495/04, A61K31/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	J. Org. Chem., 61(5), (1996), p. 1710-29	1-7, 15, 16 8 - 14
P,X	Tetrahedron Lett, 38(43), (1997), p. 7577-7580	1, 9-11, 15, 16
P,X	J. Org. Chem., 62(25), (1997), p. 8875-8891	1-7, 15, 16
P,X	J. Org. Chem., 62(17), (1997), p. 5849-5863	1-7, 15, 16
P,X	WO, 97/32850, A (The Scripps Research Institute), September 12, 1997 (12. 09. 97) & AU, 9719902, A	1-7, 15, 16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date: document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 23, 1998 (23. 02. 98)

Date of mailing of the international search report

March 3, 1998 (03. 03. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>1</sup> C 07 D 209/94, 405/06, 409/06, 491/056, 495/04,  
A 61 K 31/40

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>1</sup> C 07 D 209/94, 405/06, 409/06, 491/056, 495/04,  
A 61 K 31/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (, STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J. Org. Chem., 61 (5), (1996), p. 1710-29	1-7, 15, 16 8-14
P, X	Tetrahedron Lett, 38 (43), (1997), p. 7577-7580	1, 9-11, 15, 16
P, X	J. Org. Chem., 62 (25), (1997), p. 8875-8891	1-7, 15, 16
P, X	J. Org. Chem., 62 (17), (1997), p. 5849-5863	1-7, 15, 16
P, X	WO, 97/32850, A (The Scripps Research Institut e), 12. 9月. 1997 (12. 09. 97) & AU, 971 9902, A	1-7, 15, 16

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般の技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 02. 98

国際調査報告の発送日

03.03.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 C 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454